Aus der Universitäts-Hautklinik und Poliklinik der Charité Berlin.
(Direktor: Professor Dr. W. Frieboes.)

Zur Kenntnis arzneitoxischer Exantheme.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Johannes Koehler

approb. Arzt.

Tag der Promotion: 4. Dezember 1937.

Buchdruckerei und Verlagsanstalt R. Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21

M 379

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

---

Dekan: Professor Dr. Siebeck.
Referent: Professor Dr. W. Frieboes.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Es ist mir die Aufgabe gestellt worden, die Beobachtungen über arzneitoxische Exantheme im Material der Universitäts-Hautpoliklinik der Charité zusammenzustellen und statistisch auszuwerten. Zur Verfügung standen mir die poliklinischen Aufzeichnungen einschließlich der Sammlung der photographischen Abteilung der Jahrgänge 1930 bis 1935, also eines Zeitraumes von 6 Jahren mit 77.191 Zugängen. Eine statistische Auswertung der Jahre vor 1930 war nicht vorgesehen, da die Schilderung der Krankheitsbilder und die Nachforschung nach den auslösenden Ursachen vor 1930 weniger genau durchgeführt war. Da in der Literatur unter den einzelnen Autoren bezüglich der Eingliederung und Systematisierung Abweichungen bestehen, möchte ich für den Rahmen meiner Arbeit alle die Dermatosen als arzneitoxische Exantheme ansehen, die als unbeabsichtigte Nebenwirkung bei sachgemäßer Einverleibung von Medikamenten innerhalb therapeutischer Dosen auftreten. Der von einem derartigen Exanthem befallene Mensch dürfte Träger einer allergischen Disposition sein. Die Bearbeitung der Arzneiexantheme ist bewußt aus dem sehr umfangreichen Sammelgebiet der Toxikodermien als Teil herausgegriffen, und es ist im Rahmen dieser Arbeit verzichtet worden auf die Gewerbekrankheiten, Nahrungsmittel- und Eiweißallergien, Vergiftungen durch zu hohe Dosierung von Arzneimitteln, Kampfgasvergiftungen und andere Krankheiten, die Jadassohn in den Komplex seiner Toxikodermien einreiht.

Es ist ein langer Weg gewesen, ehe über die Humoralpathologie und über die einteilende Forschung von Hebra und unter dem Einfluß der Zellularpathologie Virchows durch die im Jahre 1876 erschienene und grundlegende Arbeit von Köbner Einheitlichkeit in der Auffassung über das Wesen der Arzneiexantheme geschaffen worden ist. In seiner Arbeit definiert Köbner diese Krankheitsgruppe folgendermaßen: „Ich fasse mit dem Namen Arzneiexantheme alle durch wirkliche Resorption von Medikamenten sowohl vom Magen und Darm aus als auch nach subkutanen Injektionen oder nach Inhalationen akut entstandenen und einer raschen Rückbildung fähigen Hautaffektionen zusammen".

Von neueren Autoren (Keil u. a.) wird die Gruppe der Kumulations- und Ausscheidungsdermatosen streng von den Ueberempfindlichkeitsdermatosen der Arzneiexantheme getrennt. Man klammerte sich dabei an die Definition, daß zur Erlangung einer Allergenwirkung die Stoffe blut- und körperfremd sein müssen. Als Beweis werden die Halogene angeführt, die niemals fixe Exantheme (typische Vertreter von Ueberempfindlichkeitsdermatosen) erzeugen könnten, da Jod und Brom im Körper vorhanden sind. Nun ist das Jod und Brom im Körper in organischer Bindung vorhanden, während es ihm in anderer Form angeboten wird. Außerdem dürfte die Allergenwirkung nicht allein an das Medikament als solches geknüpft sein, sondern kann Ausdruck sein einer Ionenwirkung, Molekülwirkung, Komplexwirkung, oder sie kann bedingt sein durch die elektrische Ladung, Molekülgröße, chemische Konstitution und optische Aktivität. Es mag sein, daß dieses oder jenes Medikament im Körper eine größere Kumulation erfährt, wie wir sie beispielsweise beim Jod und Brom zur Erzielung eines therapeutischen Effektes brauchen. Bekannt ist die Ueberempfindlichkeit gegen Jod und Brom auch bei äußerlicher Anwendung, und ich möchte daher im Einklang mit der Literatur auch diese sog. Kumulationsdermatosen als allergische Hautreaktionen zu meinen toxischen Exanthemen zurechnen, unter die als eines der vorkommenden Erscheinungsbilder auch die Jod- und Bromakne zugehören. Neuerdings hat Gottron darauf aufmerksam gemacht, bei den Bedingungen für das Zustandekommen der Arzneiexantheme mehr konstitutionellen Kreislaufstörungen Bedeutung beizumessen und weniger ihre Ursachen in immunbiologischen Vorgängen zu suchen, wie es in der Auslegung des Doerr-Jadassohn-Blochschen Idiosynkrasiebegriffes geschieht. Gottron hat aus der Häufigkeit des Auftretens und aus der vasoneurotischen Kapillarempfindlichkeit bei Pat. mit konstitutionellem Hypertonus gefolgert und an eindrucksvollen Fällen belegt, daß dabei pathogenetisch beim Zustandekommen dieser Exantheme kein immunbiologisches Geschehen angenommen werden muß. Die Beobachtungen von Gottron betreffen das bevorzugte Auftreten von Sa.-Erythemen auf der gelähmten Körperhälfte bei frischer Apoplexie und die Möglichkeit eines verspäteten Auftretens von arzneitoxischen Exanthemen auf der gelähmten Seite bei länger bestehender Apoplexie. In einem anderen Falle blieb ein Antipyrinexanthem ausschließlich auf den am vorangegangenen Tage mit Cocain anästhesierten unteren Trigeminusast beschränkt. Diese Exantheme kann man sich ein-

fach durch pharmakologisches Geschehen zustandegekommen erklären, auf dem Boden einer Superirritabilität des Gefäßnervensystems durch Arzneien usw., die ihrerseits zugehörig ist dem vorliegenden konstitutionellen Hypertonus und der vorhandenen Vasoneurose. Offen gelassen ist die Frage, ob oder wie weit man diese Reaktionstypen abtrennen soll und kann von der immunbiologischen Auffassung. Andere Autoren (Rille) haben versucht, eine Einteilung dieser Arzneischäden in der Richtung vorzunehmen, ob das verursachende Mittel äußerlich oder innerlich verabreicht wurde. Alle diese verschiedenen Auffassungen in den Definitionsfragen sind dadurch zu erklären, daß der eine Autor mehr die Pathogenese, der andere mehr die Morphologie in den Vordergrund seiner Betrachtungen stellte. Heute wird wohl in diesen Fragen allgemein auch das ätiologische Moment als maßegebend angesehen. Tachau konnte experimentell die verschiedenen Stoffe im Schweiß nachweisen und den Beweis erbringen, daß diese Stoffe besonders leicht durch die Haut resorbiert werden und infolgedessen genau so wirken wie bei interner Applikation. Die Applikationsart der Arzneimittel ist unter obigen Gesichtspunkten betrachtet von untergeordneter Bedeutung, denn ob sie durch die äußere Haut oder Schleimhäute oder durch Einatmen oder intra-, subkutanes, intramuskuläres oder intravenöses Spritzen verabfolgt werden, sie wirken letzten Endes grob mechanisch vorgestellt auf hämatogenem Wege. Auf theoretische Erörterungen über den Sitz ihres Angriffspunktes und die Art, wie sie ihre Wirsamkeit entfalten, soll später eingegangen werden. Es kann sich nur darum handeln, daß die Arzneimittel entsprechend ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften dem Körper in resorbierbarem Zustand angeboten werden.

Von der französischen Schule ist es besonders Brocq und Bazin, in Deutschland besonders Köbner gewesen, die für eine strenge Trennung nach äußerer oder innerer Anwendung des Medikamentes eintraten. Jarisch sagt zu dieser Frage: Wenn einerseits für eine Reihe von Medikamenten erwiesen zu sein scheint, daß die Art der Applikation derselben nicht von wesentlichem Belange ist und daß in diesen Fällen die Differenz der Häufigkeit der Exantheme nach äußerer Applikation gegenüber der selteneren nach innerer Anwendung lediglich auf die Quandität bezw. die Konzentration des zur Wirkung gelangenden Körpers zurückzuführen sein dürfte, so darf man doch wohl kaum diese Erfahrung verallgemeinern. Lewin meint in seinem Buch über die Nebenwirkungen der Arznei-

mittel: „Die Arzneiausschläge kommen nach innerlichem und äußerlichem, kurzem und langem Gebrauch, nach kleinen oder großen Dosen gewisser löslicher und unlöslicher Stoffe vor."

Allerdings gibt es Arzneimittel, die nur bei einer von den genannten Applikationsarten ihre schädliche Wirkung entfalten können, wie Jadassohn durch seine Versuche, die später von Perutz, Frei, Bizzozero und Ferrari bestätigt wurden, am Jodoform gezeigt hat, welches nur beim Kontakt mit der Hornschicht der Epidermis seine toxische Reaktion entfaltet, dagegen bei Resorption von anderen Körperstellen aus anders geartete Vergiftungserscheinungen verursacht.

Volk hat folgenden Fall beobachtet: Ein 31 Jahre alter Patient erkrankte bei jeder Art von äußerer Anwendung von Quecksilber mit einer sehr schweren Dermatitis. Als Volk darauf zu 2%igen Sublimatinjektionen überging unter Vermeidung des Kontaktes zwischen Haut und Quecksilber, blieb der Patient beschwerdefrei.

Widerlegt sind die Beobachtungen von Pick und Bloch, die bei äußerer Anwendung von Chinin ein Ekzem, bei oraler Applikation ein Exanthem erzeugten. Es sind wohl nur graduelle Unterschiede im mannigfachen Erscheinungsbild der toxischen Exantheme gewesen, und auf Grund späterer Versuche von Bloch und Jadassohn hat es sich herausgestellt, daß man auch auf oralem Wege ein Chininekzem hervorbringen kann. Allen gelang es bei einem Patienten mit erworbener Idiosynkrasie gegen Chinin zahlreiche Male den Ausschlag prompt hervorzurufen, gleichgültig ob er das Medikament als Pulver, in Salbenform, per os, per rectum, subkutan anwandte oder ob er das Chinin während 15 Min. im Munde des Patienten zergehen ließ.

Bei äußerer Anwendung von Arzneien können sich die schädlichen Wirkungen in vierfacher Richtung äußern:

1. Sie bleiben auf das Anwendungsgebiet beschränkt.
2. Sie reichen über die Grenze des Anwendungsgebietes hinaus.
3. Sie treten unzusammenhanglos mit dem primären Herd an entfernten Hautstellen auf.
4. Sie treten nur an unabhängigen und von der Applikationsstelle entfernten Hautbezirken auf.

Die lezten 3 genannten Möglichkeiten sind wohl so zu erklären, daß die Arzneien durch die Epidermis in die Lymph- und Blutgefäße resorbiert werden und entweder per continuitatem durch Ausbreitung im Lymphgebiet in nächster Umgebung oder erst nach ihrem

Transport auf dem Blutwege an entfernten Körperstellen ihre Wirksamkeit entfalten. Hier wäre dann der Kreis geschlossen und der Entstehungsmodus der letzten beiden Arten ist derselbe wie bei innerer Anwendung.

Nun gibt es aber noch bei äußerer Anwendung eine ganze Reihe von Stoffen, die bei allen Menschen eine nicht idiosynkrasische Hautreizung verursachen, und die von Jadassohn als primär-toxische oder obligat-reizende Substanzen bezeichnet wurden. Manche Menschen reagieren empfindlicher als andere, aber nicht infolge einer herabgesetzten Immunität sondern infolge einer herabgesetzten Verträglichkeit und Resistenzverminderung in rein toxischer Hinsicht. Es sind das Stoffe, die durch ihren Säure- oder Laugencharakter, durch ihre chemische Konstitution oder andere Eigenschaften hautreizend wirken wie Terpentin, Benzin, anorganische und organische Laugen und Säuren. Schwierig wird es oft bei einer derartigen Substanz, dann eine idiosynkrasische Reaktion, verursacht durch eine gerade noch nicht reizende Konzentration, zu unterscheiden von einer einfachen Resistenzverminderung der Haut eines nicht allergischen Organismus. Die Höhe der Dosierung spielt für das Auftreten von Hauterscheinungen selbst eine untergeordnete Rolle, kann allerdings auf begleitende Umstände wie Erscheinungsbild und Verlauf von Einfluß sein. Praktisch gesehen arbeiten wir meistens mit pharmakologischen Dosen, die groß genug sind, um immer bei vorliegender Veranlagung wesentliche Hauterscheinungen zu verursachen. Wir haben es ja hier mit einer qualitativen Ueberempfindlichkeit gegen Arzneimittel zu tun und nicht mit einer quantitativen, die gleichzusetzen ist mit einer herabgesetzten Verträglichkeit. Bekannt ist einerseits die primäre Ueberempfindlchkeit mancher Menschen gegen Cocain und Novokain und andererseits die durch Gewöhnung erworbene Unempfindlichkeit eines anderen Teiles gegen relativ zu hohe Dosen von Alkohol, Nikotin oder anderen lipoidlöslichen Narkotika. Nachdem aber in letzter Zeit auch die homöopathische Denkweise in der Medizin an Geltung gewonnen hat und teils bewußt, teils unbewußt Therapie mit kleinsten Dosen betrieben wird, hat dieses Kapitel dennoch einiges theoretisches Interesse weniger hinsichtlich Höhe als Art der Dosierung. Wir können ja die allergische Reaktionslage eines Organismus durch kleinste Dosen, gleichgültig ob spezifisch oder unspezifisch, in negativem oder positivem Sinne beeinflussen, d. h. sensibilisieren oder desensibilisieren. Bloch hat dieses Verhältnis zwischen schädlicher

Noxe und Organismus beim Auftreten einer allergischen Reaktion so formuliert, daß zur Entstehung und Manifestierung der Idiosynkrasie die sensibilierende Kraft der Noxe um so geringer zu sein braucht, je höher die Sensibilisierbarkeit und Sensibilisierung des Organismus ist und umgekehrt. Auf diese Weise können wir eine Immunitätslage erzielen, wie wir sie häufig als therapeutischen Effekt erstreben, oder wir rufen eine Abwehrreaktion als unbeabsichtigte Wirkung hervor. So erklären sich jene zahlreichen Fälle der Literatur (Heckel, Denk), wo Malariakranke jahrelang ihre kleinen Chinindosen eingenommen haben, bis die Reizschwelle überschritten war und sie eines Tages mit einem toxischen Exanthem reagierten. Mit besonderer Regelmäßigkeit und Schnelligkeit scheint eine Sensibilisierung gegen Nirvanol einzutreten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wird die erste Dosis reaktionslos vertragen. Bei täglicher Applikation stellen sich nach Doerr bei 65 Prozent der Individuen (meist Kinder) Exantheme und Fieber meist regelmäßig am 7. bis 12. Tag ein. Daneben gibt es aber noch eine ganze Reihe von mehr unspezifischen Faktoren, welche den Intensitätsgrad einer Idiosynkrasie beeinflussen. Es sind innere Ursachen, wie z. B. veränderte Allergie nach Ueberstehen von manifesten Erscheinungen, endokrine Prozesse, Aenderungen im Ionenhaushalt oder äußere Ursachen wie Klima, Ernährung, Beruf, die unter der Bezeichnung Disposition zusammengefaßt werden und deren Einfluß auf das Auftreten und den Verlauf von allergischen Krankheiten auch bekannt ist. Eine wie große Bedeutung dem Einfluß einer exogenen oder endogenen Sensibilisierung beizumessen ist, lehrt uns besonders auch die Gruppe der fixen Arzneiexantheme. Es sind dies nach Nägeli Hautausschläge, die durch eine lokal besonders gesteigerte Empfindlichkeit gegen die Noxe bei wiederholter Verabreichung des gleichen Medikaments an denselben Stellen in typischer Form wiedererscheinen, ohne daß die befallenen Hautpartien anatomische oder sonst physiologische Besonderheiten aufweisen außer dieser biologisch von der übrigen Körperdecke verschiedenen Reaktionsweise. Die Prädilektionsstellen der fixen Antipyrinexantheme am Mund, an den Händen und Genitalien sind wohl teilweise durch exogene Sensibilisierung zu erklären.

Fournier sah bei einer Patientin, die wegen Krampfadern eine kreuzförmige Bandage trug, jedesmal ein fixes Antipyrinexanthem genau auf die Form der Bandage beschränkt aufflammen. Frei beobachtete bei einem fixen Neosalvarsanexanthem das gleich-

zeitige Mitreagieren von Hautbezirken, an denen sich früher eine Tuberkulinreaktion abgespielt hat und die früher einmal durch Heftpflaster gereizt waren. Jadassohn sah nach lokaler Kalomelanwendung ein lokales Hg-Erythem auftreten. Nach einiger Zeit trat auf Hg - oxydulatum - tannicum - -Medikation ein universelles Hg-Erythem auf, das genau die Stellen verschont ließt, die vorher auf Kalomel stark reagiert hatten. Andererseits berichtet Gaus von einem Patienten, bei dem die Umgebung der Pockenimpfpusteln vom Exanthem verschont blieb. Bei zahlreichen Dermatitiden sah Jadassohn jedesmal das Freibleiben von bestimmten Hautbezirken.

Diese lokale Unterempfindlichkeit ist das Gegenstück zu der lokalen Ueberempfindlichkeit der erstgenannten Fälle. Wenn man für die fixen Exantheme eine lokal gesteigerte Ueberempfindlichkeit geltend macht, so muß man für den anderen Teil der angeführten Fälle eine durch Desensibilisierung gewonnene lokale Immunität oder aber ein völliges Darniederliegen der Abwehrkräfte durch lokale Irritationen geltend machen, welches die Haut unfähig gemacht hat, auf irgendwelche Noxen mit einer Reaktion zu antworten. Jadassohn hat die durch Desensibilisierung immun gewordenen Partien als refraktäre Hautbezirke bezeichnet. Die Reihe der unter diesen Gesichtspunkten in der Literatur beobacheten Fälle ließe sich beliebig forführen. Von Wichtigkeit ist aber die Schlußfolgerung, daß die Empfindlichkeitssteigerung gegen Arzneien individuell verschieden ist, dagegen die Konstitution des Individuums als Summe aller Dispositionen und Resistenzen (Rößle) die überragende Rolle bei der Entstehung arzneitoxischer Exantheme spielt. Sie allein ist es, welche die individuelle Verschiedenheit des Ablaufes, die verschiedene Höhe der Toleranzgrenze und das Ausmaß der allergischen Reaktion bei ihrem Träger bestimmt. Jedoch ist auch dieser Satz nur mit Einschränkung anzunehmen und bezieht sich sehr gut auf die Arzneiidiosynkrasien. Daß hierbei die Natur der Noxe eine große Rolle spielt, beweisen die Angaben von Pold, daß bei Arbeitern in Chininfabriken nur 2 Prozent gegen Chinin idiosynkrasisch werden. Demgegenüber stehen manche Berufskrankheiten mit wesentlich höheren Prozentzahlen. Schittenhelm und Stoeckinger fanden, daß sich bei allen Menschen, die genügend lange in der Vernickelungsindustrie beschäftigt gewesen sind, eine Nickelkrätze entwickelt. Ein müßiger Streit ist es m. E., ob es eine echte, primäre Idiosynkrasie auf erste Kontakte gibt, wie es Adelsberger angenom-

men hat, oder ob die latente idiosynkrasische Disposition erst durch längere Sensibilisierung geweckt werden muß, bis sie manifest wird. Der letzten Anschauung hat Doerr Ausdruck gegeben, indem er meint, daß die idiosynkrasische Disposition hauptsächlich in einer pathologisch gesteigerten Sensibilisierbarkeit besteht, und demnach zwischen einem Idiosynkrasiker und Nichtidiosynkrasiker nur graduelle, keine prinzipiellen Unterschiede bestehen. Der ersten Adelsbergerschen Anschauung widersprechen die Beobachtungen von Spain und Cooke, wonach sich bei 42 Prozent von erblich nicht nachweisbar belasteten Personen Idiosynkrasien entwickelten und die Tatsache, daß viele Idiosynkrasien zur Zeit der Geburt nicht vorhanden sind, sondern sich erst im extrauterinen Leben entwickeln. Diese Frage wird sich auch praktisch nicht entscheiden lassen, denn bei der ubiquitären Verbreitung aller Noxen und bei der Unmöglichkeit, spezifische von unspezifischen Sensibilisatoren zu trennen oder überhaupt die Sensibilisierung auszuschalten, wird die Frage, ob es sich wirklich um eine Reaktion auf erste Kontakte handelt, schwerlich beantwortet werden können.

Es sollen nun die Beziehungen zwischen Arzneiexanthemen und anderen allergischen Reaktionen besprochen werden. Wir sehen unter den mit einer Ueberempfindlichkeit gegen Arzneimittel behafteten Menschen gleichzeitig gehäuft andere allergische Krankheiten auftreten. Storm v. Leeuwen beobachtete unter 800 Asthmapatienten 5 Prozent als Träger einer Ueberempfindlichkeit gegen Aspirin, die jedesmal bei der Verabfolgung der Noxe mit einem Asthmaanfall reagierten. W. Berger prüfte die allgemeine Hautreaktivität von Asthmatikern und von normalen Kontrollpersonen durch intrakutane Injektion von 40 bis 50 Sorten von Allergenen. Er fand, daß Asthmatiker meist auf viele Stoffe positiv reagierten, nur 10 Prozent gaben überhaupt keine sichere positive Reaktion. Bei den Kontrollpersonen erwies sich die Haut nur selten als sensibilisiert. Aus diesen und ebensolchen Beobachtungen polyvalenter Idiosynkrasien bei Epileptikern hat Storm v. Leeuwen die Theorie aufgestellt, daß in solchen Fällen nicht das Arzneimittel selbst der eigentlich schädigende Faktor ist, sondern daß er einfach eine allergische Reaktion verstärkt, die ohnehin im Körper vor sich geht oder latent ist. Nach Versuchen, wonach das Blut von Patienten mit allergischen Krankheiten weniger fähig ist, Noxen wie Alkaloide und Salicylsäure zu binden, hat Keller gemeint, daß bei überempfindlichen Personen die Arzneimittel in „freiem" Zustand vorhanden

sind und dadurch fähig werden, einen verstärkenden Einfluß auf andere Reaktionen im Körper, z. B. auf allergische Reaktionen, auszuüben. Andererseits kann wiederum ein aufgetretenes Arzneiexanthem unspezifisch gegen andere Stoffe sensibilisieren, so daß, wie Morel-Larallé berichtet, Patienten nach dem Ueberstehen einer andersgerichteten Ueberempfindlichkeit auf Nahrungsmittel wie Erdbeeren und Fische reagieren, die sie vorher gut vertragen haben. Außer diesem gehäuften Zusammentreffen von allergischen Reaktionen bei einer Person zeigt die Neigung zur Ueberempfindlichkeit noch familiäre Häufung und scheint auf einer vererbbaren Anlage zu beruhen. Es ist sogar beobachtet worden, daß in der Ascendenz und Descendenz dieselbe spezifische Einstellung gegen die Noxe und derselbe Reaktionstypus auftritt.

Häufiger kommt es jedoch vor, daß in einer Familie ein Mitglied an einer Arzneimittelidiosynkrasie leidet, während die anderen Mitglieder Träger von allergischen Krankheiten sind wie Asthma, Ekzem, Eiweißüberempfindlichkeit. Cooke konnte bei 12 von 15 gegen Aspirin Ueberempfindlichen in der Familie andere Idiosynkrasien nachweisen. Von diesen 15 Patienten litten 9 außerdem an Asthma und 3 an einer Urtikaria. Die Krankheitsbereitschaft für allergische Krankheiten soll beim Erbgange nach Doerr, Cooke, Spain den Mendelschen Gesetzen folgen und als Erbfaktor sich wie ein dominantes Gen verhalten. Nach Touton sind ungefähr 7 bis 10 Prozent aller Menschen mit einer Idiosynkrasie behaftet. Bei 50 Prozent dieser Menschen lassen sich auch in der Ascendenz idiosynkrasische Manifestationen nachweisen. Wie die Dinge wirklich liegen, ist heute noch nicht geklärt, und in der Literatur finden sich darüber die gegensätzlichsten und widersprechendsten Meinungen verbreitet. Wiederum hat man versucht, auf dem Umwege über die toxischen Exantheme, die sich in sinnfälliger Weise und einer Untersuchung gut zugänglich auf der äußeren Hautdecke abspielen, in das Dunkel der immunbiologischen Phänomene einzudringen, um auf diese Weise die Begriffe der Idiosynkrasie, Allergie und Anaphylaxie zu klären. Die arzneitoxischen Exantheme sind ja nur der Teil des gesamten Krankheitsbildes, der sich auf der Haut abspielt. Die Frage, warum größtenteils die Haut bei den Arzneiintoxikationen befallen wird, beantwortet Riecke dahin, daß er sagt, die Hautveränderungen sehen wir in erster Linie, da die Hautgefäße sehr empfindlich ragieren. Die Haut ist außerdem mannigfachen sensibilisierenden Kontakten ausgesetzt und vermutlich am leichtesten sen-

sibilisierbar, so daß sie allein wegen ihrer Exposition geeignet erscheint, den Boden für idiosynkrasische Reaktionen abzugeben. In Wirklichkeit wird beim Auftreten eines Erscheinungsbildes der gesamte Organismus in Mitleidenschaft gezogen und reagiert mit, wie wir es als Fieber, Herzklopfen, Krankheitsgefühl als Allgemeinsymptome leichterer Natur sehen. Bei schwereren Formen können die Hauterscheinungen vollständig in den Hintergrund treten, die Reaktion spielt sich allein an den inneren Organen ab, und wir sehen Zustände, wie sie nach toxischen Dosen als Reiz des autonomen Nervensystems, also Sympathikus und Parasympathikus, auftreten und sich in Symptomen äußern wie kalter Schweiß, Speichelfluß, Rhinorrhoe, Magendarmkoliken, Gefäßkollaps, Krampf der glatten Muskulatur, Asthmaanfälle, blutiger Stuhl und Urin. Die Annahme des gleichzeitigen Sympathikus- und Parasympathikusreizes ergibt sich aus der Tatsache, daß die auslösende Wirkung des Stoffes, gegen den sich die Allergie richtet, durch Atropin für die glatte Muskulatur einerseits und durch Adrenalin und Calcium für die Gefäßveränderungen andererseits symptomatisch beeinflußt werden kann. Von vielen Autoren (Tonietti, Schittenhelm) wird ein einfaches Ueberwiegen des Vagus über den Sympathikus angenommen. Perutz sieht bezüglich der Pathogenese der Idiosynkrasie die Grundlage alles Geschehens in einer Labilität des autonomen Nervensystems, vor allem bestehend in einer Hypofunktion des Sympathikus und in einer Uebererregbarkeit des Parasympathikus. Diese a priori bestehende Labilität des autonomen Gleichgewichts erleidet durch Einwirkung von Allergenen eine brüske Störung, die einerseits zu sympathischen Reizwirkungen in der Peripherie und andererseits zu parasympathischen Reizerscheinungen im übrigen Organismus führt. Das Dazwischenschalten des autonomen Nervensystems würde auch die Möglichkeit einer psychischen Auslösung von idiosynkrasischen Phänomenen erklärlich machen. Aus der obigen Betrachtungsweise ergeben sich Berührungspunkte der Idiosynkrasie mit dem eng verwandten Begriff der Anaphylaxie. Beide sind aufs engste in ihren Krankheitserscheinungen und biologischen Phänomenen miteinander verwandt und lassen sich nur graduell trennen, indem man sagt, daß die Anaphylaxie eine Antigen-Antikörper-Reaktion ist, während die Idiosynkrasie in diesem Punkte anders aufgefaßt werden muß. Mit dem Ausdruck Idiosynkrasie bezeichnet man in mehr humoralpathologischer Auffassung die dem betreffenden Individuum eigentümliche konstitutionelle Säftemischung. Unsere geringen Kenntnisse

auf diesem Gebiete bringen es mit sich, daß der subjektiven Anschauung größerer Spielraum gelassen wird, und so findet man in der Literatur darüber die verschiedenen Meinungen verbreitet. Dieser Anschauung einer angenommenen Verwandtschaft von Anaphylaxie und Idiosynkrasie stehen viele Autoren (Coca, van der Veer, Cooke, Storm v. Leeuwen) ablehnend gegenüber. Pathogenetisch lassen sich die idiosynkrasischen Krankheitserscheinungen auf Veränderungen an den Kapillaren und präkapillaren Gefäßen und auf Kontraktionen der glatten Muskulatur zurückführen. Török hat speziell für die Arzneiexantheme die Theorie aufgestellt, daß es sich um Angioneurosen handelt. Durch experimentelle und therapeutische Versuche sei für eine große Zahl von Arzneimitteln zum Teil außer Zweifel gesetzt, zum Teil in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, daß sie spezifisch auf das Vasomotorenzentrum wirken und eben dadurch physiologisch-toxisch oder therapeutisch ihren Effekt entfalten. Diese Theorie läßt sich schwer annehmen, denn wenn es auch viele Arzneien gibt, die aufs Vasomotorenzentrum wirken, experimentell ist es noch nicht geglückt, toxische Exantheme zu erzeugen mit dem histologischen Befund einer exsudativen Entzündung. Dann würden nicht immunisatorische Vorgänge, sondern pharmakologische Kräfte den Grund zu Ueberempfindlichkeitsreaktionen geben. Zumbusch sagt über das Zustandekommen von derartigen Hautveränderungen: Entweder kommt die Materia peccans direkt mit dem Blutstrom in die Haut und diese reagiert oder sie greift zentral an und die Hautveränderungen stehen unter dem Einfluß der Vasomotoren also reflektorisch. Nach der Theorie von Doerr sind nun nicht die Arzneimittel als solche die ursächlichen Faktoren, sondern es handelt sich um kompliziertere Vorgänge. Das pathologische Verhalten bei einer Idiosynkrasie beruht auf dem Vorhandensein von freien oder zellulär gebundenen Antikörpern, die auf die Noxe spezifisch eingestellt sind und sich in gegenseitiger Bindung neutralisieren. Diese Reaktion ist dann als das schädliche Agens, das den Zellreiz und die Zellschädigung bedingt, aufzufassen. Die Existenz dieses theoretischen Antikörpers oder Reagins konnte durch passive Uebertragungsversuche (Prausnitz-Küster u. a.) experimentell bewiesen werden. Reagine konnten auch bei Arzneimitteln in mehreren Fällen gefunden werden, während andererseits zahlreiche Versuche gerade bei dieser Gruppe negativ verliefen. Der Angriffspunkt des Antikörpers wird in die Zelle selbst verlegt und man nimmt an, daß die glatten Muskelfasern und Endothelzellen als

reagierende Faktoren nicht sekundär auf nervösem oder hämatogenem Wege, sondern primär gereizt werden. Zu dieser Auffasung ist man auf Grund von Tierversuchen und der auf einen Hautbezirk streng lokalisierten fixen Arzneiexantheme gelangt. Nach Studien von Rößle und Doerr am Paramaecien hat sich der Einwirkungsort noch genauer lokalisieren lassen. Man nimmt jetzt an, daß sich die Vorgänge an den Grenzschichten der Zelle abspielen und in reversiblen Störungen des kolloidalen Gleichgewichts wie Adsorption und Ausflockungen bestehen. Der Zellkern und das Innere der Zelle würde danach nicht betroffen werden und es ließe sich auch klinisch die schnelle Vergänglichkeit der Vorgänge und die leichte Reversibilität erklären. Dale konnte die direkte Reizbarkeit von glatten Muskelfasern sensibilisierter Tiere durch Kontakt mit dem Antigen nachweisen. Manvarring, Lewis und Grand schließen sich der Ansicht Doerrs an, glauben aber, daß die primäre Produktion eines zellständigen Antikörpers nur den ersten Anstoß gibt zur Bildung eines sekundären, idiosynkrasischen Giftes, etwa von Histamincharakter, das erst dann an primär nicht beteiligten Geweben der glatten Muskulatur und Endothelzellen seine Wirkung entfaltet. Bloch verlegt die Ursache der idiosynkrasischen Reaktion in eine besondere phys.-chemische Struktur der Grenzmembran, welche durch abnorme Beschaffenheit das Eindringen bestimmter Stoffe in das Zellinnere ermöglichen soll. Diese Theorie ist unhaltbar geworden, seitdem experimentell die passive Uebertragbarkeit des Doerrschen Antikörpers gelungen ist. Schließlich seien noch Autoren genannt, die den Mechanismus der Idiosynkrasie in einer Hypersensibilität, Uebererregbarkeit und erhöhten Reizbarkeit bestimmter Organe oder Organsysteme annehmen. (Hurst, Heß, Morawitz, J. Bauer) Andere (Keil) folgen mehr einem animistischen Gedankengang und sehen speziell für die fixen Exantheme die ursächlichen Momente in einer Seelentätigkeit der Zelle oder nach Bleuler in „einem chemischen Zellgedächtnis", das die Zelle befähigt, bei wiederholter Berührung mit der Noxe beschleunigter und ausgiebiger zu reagieren als das erste Mal. Soweit die theoretischen Ueberlegungen. Solange noch die Problematik dieses Gebietes auf vollständige Klärung wartet, wird es jedem erlaubt sein, sein eigenes Für und Wider ins Feld zu führen und seine subjektive Einstellung zu verteidigen.

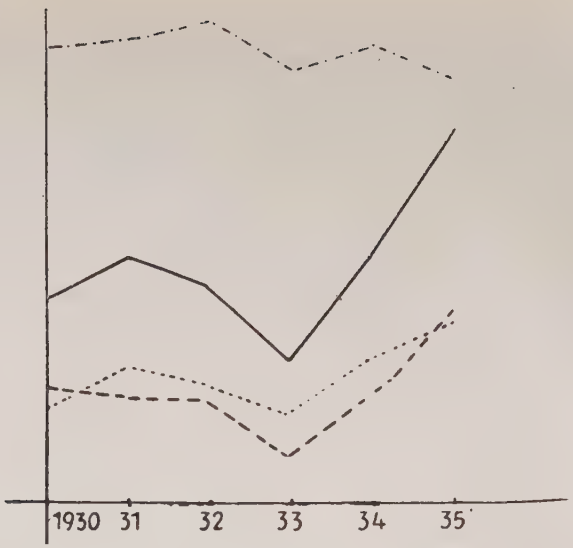
In den folgenden Ausführungen soll der Versuch gemacht werden, an Hand einer ausgewerteten Statistik einen Beitrag zur Kenntnis arzneitoxischer Exantheme zu liefern und das gefundene

Zahlenmaterial in dieser Richtung zu deuten. Zur besseren Uebersicht sei eine kurze Gliederung vorangestellt, die nach folgenden Gesichtspunkten erfolgt ist:

1. Gesamthäufigkeit arzneitoxischer Exantheme nach
   a) Geschlecht
   b) Alter
   c) Auftreten in den einzelnen Jahren und Jahreszeiten.
2. Abhängigkeit des Auftretens arzneitoxischer Exantheme von äußeren Faktoren.
3. Liste der auslösenden Arzneimittel.
4. Klinische Erscheinungsbilder arzneitoxischer Exantheme.

Die Gesamtzahl der Patienten, die in den Berichtsjahren 1930 bis 1935 die Haut-Poliklinik aufgesucht haben, betrug 77 191. Davon entfallen auf die toxischen Exantheme 694 Fälle, die demnach mit 0,9 Prozent aller Zugänge zwar nicht die Häufigkeit anderer Hauterkrankungen erreichten, aber dennoch einen so breiten Raum einnehmen, daß sie nicht zu den seltensten und ausgefallenen Hautkrankheiten gezählt werden dürfen. Die Verteilung der Gesamtzahl auf die einzelnen von der Statistik erfaßten Jahre ist am besten aus der folgenden Tabelle zu ersehen:

	Gesamtzahl der Zugänge		Arznei-toxische Exantheme		Gesamtzahl der männl. u. weibl. Patienten	Gesamtzahl der arznei-tox. Exan-theme bei männl. u. weibl. Pat.	Prozentualer Anteil arznei-tox. Exan-theme an der Gesamtzahl
	Männer	Frauen	Männer	Frauen			
1930 ..	7 352	5 860	45	55	13 252	100	0,8%
1931 ..	7 529	5 912	66	51	13 441	117	0,9%
1932 ..	7 652	6 148	57	49	13 800	106	0,7%
1933 ..	6 830	5 959	44	23	12 789	67	0,5%
1934 ..	6 996	6 332	72	51	13 328	123	1,0%
1935 ..	6 495	6 086	90	91	12 581	181	1,5%
Gesamt	42 894	36 297	374	320	79 191	694	



1. Gesamthäufigkeit der Patienten und der arzneitoxischen Exantheme innerhalb der 5 Jahre.

—. —.—.—.—.— = Gesamtzahl der Patienten.
——————— = Gesamtzahl der arzneitoxischen Exantheme.
. . . . . = Männliche Patienten:
— — — — — — — = Weibliche Patienten.

Es ergibt sich aus der Uebersicht, daß trotz Abnahme bei etwa gleichbleibenden Zugangszahlen der einzelnen Jahre im poliklinischen Material die Zahlen der arzneitoxischen Exantheme besonders in den beiden letzen Jahren im Ansteigen begriffen sind. Der vorher errechnete durchschnittliche Anteil von 0,9 Prozent an der Gesamtzahl verschiebt sich somit von 0,6 Prozent im Jahre 1930 auf 1,0 Prozent im Jahre 1934 und auf 1,5 Prozent im Jahre 1935. Die Gründe für das zahlenmäßige scheinbare Ansteigen in den letzten beiden Jahren sind unbekannt und theoretisch lassen sich die verschiedensten Ursachen dafür verantwortlich machen. Vielleicht ist durch die Forschung der letzten Jahre und die größere Wertschätzung dieses noch ziemlich problematischen Gebietes etwas mehr Licht in die verworrenen Anschauungen gebracht worden und dadurch eine klarere Diagnosestellung und Abgrenzung gegen ähnliche Krankheitsbilder möglich geworden. Oder man hat gelernt, diesen Teil der allergischen Krankheiten genauer zu systematisieren und verchiedene andere Erkrankungen, die bisher anderswo abgehandelt wurden, in einer eindeutigen Betrachtungsweise als allergische Phänomene aufzufassen und als solche zu den toxischen Ex-

anthemen einzurechnen, indem bei der Diagnosestellung das Erscheinungsbild zurücktrat und das ätiologische Moment stärker in den Vordergrund rückte. Als Beispiel für die letzte Tatsache dienen auch die neuesten Ergebnisse der Inneren Medizin, wo man heute geneigt ist, Krankheiten, deren Aetiologie dunkel ist oder deren Genese früher anders aufgefaßt wurde, wie die Gicht, den Rheumatismus usw. von maßgebender Seite zu den allergischen Krankheiten zu rechnen. In der Literatur finden sich über diese Daten speziell für die Arzneiexantheme keine zahlenmäßigen Angaben. Von der Idiosynkrasie im allgemeinen wird in Uebereinstimmung mit den obigen Zahlen für die arzneitoxischen Exantheme von vielen Seiten eine Zunahme behauptet (Hansen). Einige Autoren (Coca) verneinen die Frage der Zunahme mit der Begründung, daß die Idiosynkrasien früher nicht statistisch erfaßt worden seien, weil dem Arzt das medizinische Wissen und dem Kranken damit der Anreiz gefehlt habe, aus seiner Abgeschlossenheit hervorzutreten. Nun finden sich aber auch in älteren Schriften Angaben und sehr genaue und eindrucksvolle Beschreibungen derartiger Krankheitsbilder, was gegen die Ansicht von Coca sprechen würde. Man könnte ja rückblickend aus der Entwicklung und dem Fortschritt der letzten Jahrzehnte schließen, daß die erhöhte Exposition und die veränderten Umweltsverhältnisse gegen Stoffe, die früher unbekannt waren, auch imstande wären, ein Ansteigen idiosynkrasischer Phänomene möglich zu machen. Die chemische Industrie beschert uns täglich neue Arzneimittel und liefert uns die verschiedensten Kombinationen von Arzneien, die oft so vielfältig sind, daß es praktisch gar nicht möglich ist, ihre Zusammensetzung zu kennen und erst das Auftreten von idiosynkrasischen Phänomenen macht den Arzt darauf aufmerksam, daß die schädliche Noxe in dem Präparat enthalten ist. Die Frage nach der absoluten Häufigkeit läßt sich schließlich nur unter dem Gesichtspunkt beantworten, daß man damit die Enthüllung von allergischer Reaktionsbereitschaft meint, dagegen unberücksichtigt läßt alle Konstitutionstypen, bei denen die Neigung zeitlebens latent bleibt und sich durch günstige Verhältnisse ihrer Exposition oder sonstigen Gründen unserer Beurteilung entziehen. Jedenfalls muß der relativ hohe Prozentsatz im Gesamtmaterial und das scheinbare Ansteigen in den beiden lezten Jahrgängen zu denken geben.

Unbeabsichtigte Nebenwirkungen bei der Therapie mit Arzneimitteln werden solange auftreten, wie es nicht möglich ist, einem Menschen äußerlich die Bereitschaft zu allergischen Reaktionen an-

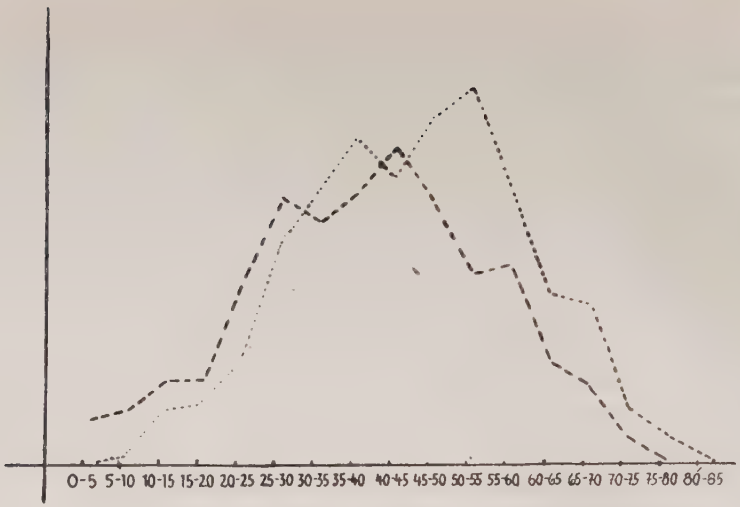
zusehen. Selbst wenn das Vorliegen einer Bereitschaft erwiesen ist, bleibt dann die weit schwierigere Frage offen, welches die Mittel sind, gegen die speziell die Idiosynkrasie gerichtet ist. Dazu sind komplizierte und technisch nicht leicht ausführbare Hautfunktionsprüfungen notwendig, die sich zwar im klinischen Betrieb leichter durchführen lassen, dagegen für die Anwendung des praktischen Arztes vorläufig an Einfachheit mangeln lassen, um verwertet werden zu können. Eine vorliegende Ueberempfindlichkeit beispielsweise gegen Salvarsan wird sich weiterhin erst während der Kur offenbaren, wenn bereits die unbeabsichtigte Nebenwirkung eingetreten ist. Daß es eine Reihe von Medikamenten gibt, die häufiger als andere Erscheinungen dieser Art verursachen und denen man von Anfang an mit größerem Mißtrauen entgegentreten muß, wird im Folgenden noch dargelegt werden. Von verschiedenen Seiten sind diese wichtigen Fragen angegangen worden. Neuerdings meint man, der persönlichen Konstitution mehr Beachtung schenken zu müssen, und glaubt, auch äußere Stigmen und Hinweise zu kennen, die einem das Vorliegen einer allgemein erhöhten Krankheitsbereitschaft verraten können. So wird man Patienten, die Träger einer polyvalenten Idiosynkrasie sind und bereits andere Manifestationen ihrer allergischen Konstitution offenbart haben oder die in ihrer Familienanamnese gehäuftes Auftreten von allergischen Krankheiten aufweisen, für verdächtig halten müssen, auch gegen Arzneimittel idiosynkrasisch zu reagieren. Andererseits sind es konstitutionelle Faktoren, wie sie Perutz in einer Labilität des autonomen Nervensystems und Gottron in einem labilen Hypertonus sieht, die einem ein wahrscheinliches Zeichen für das Vorliegen einer Ueberempfindlichkeit geben können. Derartige allgemeine Konstitutionsanomalien lassen, wie die Häufung von Arzneiexanthemen bei ihren Trägern bewiesen hat, in bestimmten Grenzen Rückschlüsse zu und können uns manchmal wertvolle Hilfsmittel sein, die uns zur Vorsicht mahnen. Gottron selbst berichtet in seiner Arbeit zur Frage von Konstitution und Hauterkrankungen über einen eindrucksvollen Fall. Bei einem Patienten mit labilem Hypertonus hat er den Rat erteilt, innerhalb einer Salvarsankur die Dosis nicht zu steigern. Sein Rat wurde nicht befolgt und das Ergebnis war eine Salvarsandermatitis. Sind einmal die Erscheinungen einer Arzneimittelidiosynkrasie ausgebrochen, so läßt einen meistens die Anamnese im Stich und man wird oft durch ein sehr charakteristisches Bild oder aus der Erwägung heraus, daß sich die vorliegende Hautkrankheit in keine bestimmte

Gruppe einreihen läßt, die Vermutung haben müssen, daß es sich um ein Arzneiexanthem handeln könnte. Bei solchen schwierigen Differentialdiagnosen wird man sich stets die in den genannten Zahlen ausgedrückte Häufigkeit und das polymorphe Erscheinungsbild vor Augen halten müssen, um gegen diagnostische Irrtümer und Trugschlüsse gewappnet zu sein. Köbner selbst berichtet in der klassischen Schilderung seines ersten Falles, daß die Diagnose Scharlach gestellt worden war, obwohl der Ausschlag zum dritten Mal in demselben Sommer beobachtet wurde.

Aus der Tabelle ist außerdem noch der Anteil der beiden Geschlechter ersichtlich. In der Literatur wird immer wieder behauptet, daß die Frauen infolge verschiedenster disponierender Momente das überwiegende Kontingent stellen. Aus der vorliegenden Statistik geht deutlich hervor, daß im Gesamtdurchschnitt deutlich die männlichen Patienten überwiegen und auch im Durchschnitt der einzelnen Jahrgänge sind es zum größten Teil die Männer, die zahlenmäßig am stärksten vertreten sind. Zu Vergleichszwecken habe ich drei Arbeiten herangezogen, die als statistische Zusammenstellungen über dieses Gebiet in der Literatur aufzufinden waren. Keil fand für die fixen Exantheme unter 153 untersuchten Patienten 95 männlichen und nur 50 weiblichen Geschlechtes. Möller fand an der Münchener Klinik, daß an den toxischen Exanthemen die männlichen Patienten den größeren Anteil haben und Heuer, dessen Statistik allerdings auf die Chininexantheme beschränkt bleibt, kam in Göttingen zu demselben Ergebnis. Es könnte der Einwand gemacht werden, daß die angeführten Statistiken wenig beweisend sind, denn die Höchstzahl der untersuchten Fälle beträgt in der Keilschen Arbeit 153 Fälle und es wäre nicht verwunderlich, wenn sich hier der Fehler der kleinen Zahl bemerkbar machte. Als Nächstes ist die Verteilung der toxischen Exantheme auf das Alter der Patienten untersucht worden. Um Veränderungen oder Besonderheiten möglichst genau zu erfassen, habe ich das Material in Altersstufen zu je 5 Jahren eingeteilt:

Alter	— 5	5 — 10	10 — 15	15 — 20	20 — 25	25 — 30	30 — 35	35 — 40	40 — 45	45 — 50	50 — 55	55 — 60	60 — 65	65 — 70	70 — 75	75 — 80	80 — 85
Männer	—	1	7	8	13	28	35	42	37	45	49	35	22	31	8	4	1
Frauen	6	7	11	11	24	35	32	35	41	34	25	26	14	11	4	2	—

Graphisch dargestellt, nimmt die Kurve folgenden Verlauf:



2. Arzneitoxische Exantheme und Alter.

. . . . . = Männliche Patienten:
— — — — — — = Weibliche Patienten.

Unterschiede im Befallensein von toxischen Exanthemen zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht lassen sich innerhalb der einzelnen Altersstufen nicht feststellen. Wenn man von einer geringen Gesamtverschiebung der Kurve von den männlichen Patienten nach höheren Altersstufen zu absieht, so lassen sich doch beide Kurven fast vollständig zur Deckung bringen. Ueber die Abhängigkeit von allgemeinen Krankheiten und Alter sagt Ascher folgendes: Alle Menschen sind unabhängig von ihrer Konstitution dem Altersgesetz der natürlichen Widerstandskraft unterworfen. Die Widerstandskraft ist sehr gering im ersten Kindesalter, steigt bis zum schulpflichtigen Alter, in dem sie am größten ist, und nimmt dann wieder ab bis zum Greisenalter. Die Kraft der Konstitution macht sich in jeder Altersklasse geltend, am wenigsten in den ersten Kindesjahren, die vielmehr von der Umwelt abhängig sind, aber die Konstitution ist weniger mächtig als der Alterseinfluß. In dem ersten Teil der Arbeit war bereits von dem Einfluß der Konstitution im Vergleich zur Abhängigkeit von äußeren Faktoren die Rede. Die statistisch gefundenen Angaben würden die überragende Rolle konstitutioneller Einflüsse erklären, wie sie gerade in Uebereinstimmung

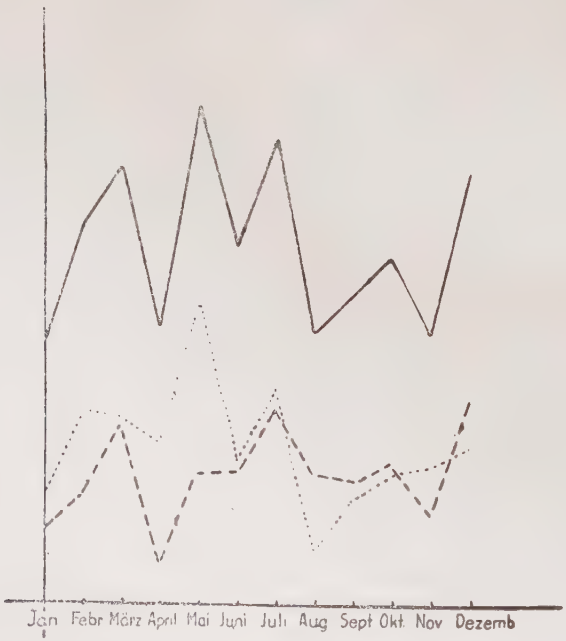
mit dem Ascherschen Gesetz in den mittleren Lebensaltern an Geltung gewinnen. Trägt man nun eine beliebige Morbiditätskurve in das Altersschema ein, so hat diese genau in der Mitte ihren tiefsten Punkt und fällt nach rechts und links ab, während bei den arzneitoxischen Exanthemen der Gipfel gerade in den mittleren Lebensalters zwischen 40 und 50 Jahren liegt, dagegen das Kindes- und Greisenalter weniger beteiligt ist. Die Dinge liegen demnach nicht so, daß hohe Morbiditätsziffern mit wahrscheinlich hohem Verbrauch an Medikamenten gleichzeitig einen Anstieg der als allergische Erscheinungen aufgefaßten Arzneischäden zur Folge haben. Eine Art der Erklärung gibt uns das Aschersche Altersgesetz der natürlichen Widerstandskraft, daß nämlich ein Mensch in guter Abwehrlage, wie es die mittleren Altersklassen zu sein scheinen, auch in erhöhtem Maße Abwehrreaktionen zeigen wird. Man faßt unter diesen Gesichtspunkten die Hautreaktionen als Ausdruck einer erhöhten Abwehrlage des Körpers auf, ist sich aber dabei bewußt, eine wie große Bedeutung man den äußeren oder inneren sensibilisierenden Faktoren beizumessen hat, denen gerade die mittleren Lebensalter von 15 bis 45 Jahren ausgesetzt sind. Diese Sensibilisierung könnte man für den Anstieg der Kurve verantwortlich machen, bis es im Alter von 15—20 Jahren in erhöhtem Maße als vorher zu Manifestationen kommt. Gerade die mittleren Lebensalter sind dem Einfluß von sensibilisierenden Faktoren stark ausgesetzt. Von Block werden Pubertät, Gravidität und Klimax geltend gemacht, die das Verhalten der Haut modifizieren und ihre Widerstandskraft gegen äußere und innere Schädlichkeiten schwächen. Als niedrigstes Alter ist ein arzneitoxisches Exanthem in meiner Statistik bei einem Kind von einem Jahr beobachtet worden. Die obere Altersgrenze war beim weiblichen Geschlecht mit 73 Jahren, beim männlichen Geschlecht mit 85 Jahren gegeben. In der Literatur finden sich Angaben, nach denen Arzneiexantheme in viel früherem Lebensalter beobachtet worden sind. Die Tatsache, daß auch Säuglinge durch die mit der Muttermilch ausgeschiedenen Noxen an Arzneiexanthemen erkranken können, ist lange bekannt. Die Häufigkeit und das Erscheinungsbild sind in diesen Fällen aus verschiedenen Umständen andersartig, als die Arzneiexantheme bei Erwachsenen. Von zahlreichen, durch die Muttermilch ausscheidbaren Arzneistoffen nimmt das Brom die erste Stelle ein. Es erzeugt als Ausdruck einer erhöhten oder verringerten Reaktionslage weniger die Bromakne als das Bromoderma tuberosum, das wie in Kaposis Fall eines „Molluscum contagiosum gigan-

teum“ eine außergewöhnliche Form annehmen kann. Auch nach Jod, Aspirin und Sedobrol sind bei Brustkindern Arzneiexantheme beobachtet worden. Frühwald berichtet bei einem 4 Wochen alten Säugling über einen Bromoderma-tuberosum- oder Bromakne-ähnlichen Ausschlag, dessen Mutter, wegen Eklampsie Pernokton bekommen hatte. Frühwald hält das Bild für Bromoderm so typisch, daß er annahm, daß der Brombestandteil oder das Pernokton mit der Muttermilch auf das Kind übergegangen sein muß.

Die nächste Tabelle soll Aufschluß geben über die Abhängigkeit des Monats und der Jahreszeit im Auftreten von arzneitoxischen Exanthemen:

Monate	Januar	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	August	Sept.	Okt.	Nov.	Dezemb
Männer ..	24	35	34	31	48	29	37	18	24	27	28	30
Frauen ..	20	24	33	15	27	27	33	27	26	28	22	36
Gesamt ..	44	59	67	46	75	56	70	45	50	55	50	66

Graphisch dargestellt ergibt sich folgende Kurve:



3. Arzneitoxische Exantheme und Jahreszeit.
——————— = Gesamtzahl der arzneitoxischen Exantheme.
. . . . . = Männliche Patienten:
– — – — – — – = Weibliche Patienten.

Die Kurve für männliche Patienten zeigt im Mai einen deutlichen Anstieg. Für diesen Frühjahrsgipfel der Arzneiexantheme wird man vor allem eine äußere Sensibilisierung, wie sie in der stärkeren Besonnung im Frühjahr gegeben ist, annehmen können. Unbeantwortet muß die Frage bleiben, warum nicht die Frauen einen den männlichen Patienten ähnlichen Verlauf ihrer Kurve aufweisen, da sie ja auch denselben Einflüssen ausgesetzt, die sich beim Wechsel vom Winter zu den Frühjahrsmonaten geltend machen und die beiden Kurven sonst für die übrigen Monate einen sehr einheitlichen Verlauf zeigen. Die anderen Gipfelpunkte im März, Juli und Dezember und die Tiefpunkte im April, August und November sind so uncharakteristisch, daß man aus ihnen nichts herauslesen kann, und man kann außer dem Frühjahrsgipfel der Männer von einer Ausgeglichenheit der Kurve sowohl in der Gesamtheit der Fälle als auch in der Verteilung auf die einzelnen Geschlechter sprechen. Auch in der Literatur finden sich keine Angaben über Witterungseinflüsse auf ein gehäuftes Auftreten von Arzneiexanthemen und so darf man wohl den Schluß ziehen, daß diese äußeren Einflüsse, die durch Kälte und Wärme, Art des Klimas, Stärke der Besonnung usw. gegeben sind, im allgemeinen auf das Auftreten keinen maßgebenden Einfluß haben. Wenn man alle Exantheme verursacht durch die als Antipyretika, Antineuralgika und Antiphlogistika gebrauchten Arzneimittel herausgreift, so müßte man einen Anstieg gleichzeitig mit dem Auftreten von Erkältungskrankheiten erwarten. Das wären besonders die Wintermonate und die sogenannte Uebergangszeit vom Winter zum Frühling und vom Sommer zum Herbst, Zeiten, in denen diese Gruppe von Arzneimitteln in erhöhtem Maße ihre Anwendung findet. In der folgenden Tabelle sind aus allen Arzneimitteln die im poliklinischen Material angeführten und bei Erkältungskrankheiten verwendeten Mittel herausgegriffen worden, um die durchschnittliche Häufigkeit der aufgetretenen Exantheme in den einzelnen Monaten zu beobachten. Die Arzneimittel waren folgende: Aspirin, Acetylsalicylsäure, Antipyrin, Artamin, Atophan, Chinin, Gardan, Eumed, „Kopfschmerzmittel", Neuramag, Veramon.

Monat	Januar	Febr.	März	April	Mai	Juni	Juli	August	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
Gesamt	10	9	15	7	12	16	16	8	12	14	11	17

Graphisch dargestellt ergibt sich folgendes Bild:

4. Mittel, die gegen Erkältungskrankheiten angewendet werden, und arzneitoxische Exantheme.

(Eumed, Antipyrin, Veramon, Chinin, Kopfschmerzmittel, Aspirin, Artamin, Atophan, Neuramag, Gardan, Aetylsalicylsäure.)

Auch diese Kurve verläuft aber ausgeglichen und ohne bestimmte Charakteristika für die Zeitabschnitte, für die nach den theoretischen Ueberlegungen ein Absinken oder Ansteigen zu erwarten gewesen wäre.

In der folgenden Tabelle ist eine Aufstellung gemacht worden über alle Arzneimittel, die Exantheme verursacht haben. Die schädlichen Noxen sind nur anamnestisch ermittelt worden, und es ist auf schwierigere Untersuchungsmethoden verzichtet worden, um die Ursache aufzufinden. So kommt es, daß nur in der Hälfte aller beobachteten Fälle das Arzneimittel angegeben ist, das zum Exanthem geführt hat. Vielfach ist es so, daß der Patient mehrere Mittel gleichzeitig eingenommen hat, die sämtlich imstande sind, Exantheme hervorzurufen. In diesem Falle sind dann alle Arzneimittel angeführt worden und man kann auch nachträglich nicht aus dem geschilderten Krankheitsbild einen Schluß auf das eigentlich auslösende Mittel ziehen. Ebensolche Schwierigkeiten ergeben sich bei den aus mehreren Arzneistoffen zusammengesetzten Arzneimitteln und pharmazeutischen Präparaten, von denen die Tabelle eine große Zahl ent-

hält. Nur mit Hilfe nicht sehr einfacher Hautfunktionsproben ließe sich aus der Zusammensetzung der schuldige Faktor finden. In dem größten Teil der Fälle ließ bei der Nachforschung nach der Ursache die Anamnese im Stich. Die Patienten konnten sich nicht daran erinnern, ein Arzneimittel eingenommen zu haben. Vielfach war es auch so, daß man ihnen aus dem Erscheinungsbild des Exanthems das eingenommene Medikament auf den Kopf zusagen konnte und vielfach wurden besonders bei weiblichen Patienten die leere Packung oder Reste des antipyrinhaltigen Migränemittels in der Handtasche vorgefunden. Von den Patienten wurden diese nicht für Arzneimittel gehalten, da sie ohne ärztliche Verordnung in jeder Apotheke und Drogerie im Handel erhältlich sind. In der Tabelle sind einige Mittel durch ihre Häufigkeit auffallend wie das Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon oder Mittel, die den Pyrazolonring enthalten, die Halogene Jod und Brom und das Salvarsan.

(Siehe Tabelle 5.)

Die letzte Tabelle gibt Aufschluß über das polymorphe Erscheinungsbild arzneitoxischer Exantheme. Am häufigsten sind die flächenhaft ausgebreiteten erythematösen Formen, während das Auftreten arzneitoxischer Exantheme als umschriebene Eruptionen und als nodöse Formen seltener zu sein scheint. Zur besseren Uebersicht sind die zahlreichen Erscheinungsbilder zu sechs größeren Gruppen zusammengefaßt.

Erscheinungsbilder:	Männer	Frauen	Gesamt
Erytheme: Unter dem Bilde einer Dermatitis. Morbilliform, scarlatiniform. Roseola-, rubeolaähnlich. Als Urticaria.	76	39	115
Umschriebene Eruptionen: Lichenähnlich. Pityriasiform. Psoriasiform.	8	2	10
Vesico-bullöse Processe: Bullös. Herpetisch. Unter dem Bilde eines Eryth. exsud. multif., Dermatitis herpetif. During u. Herpes zoster.	37	24	61
Mit Hämorrhagien einhergehend: Unter dem Bilde einer Purpura Majochi, Purp. Schoenleinii, Hämorrhagisch. Als Purpura.	16	16	32
Nodöse Formen: Unter dem Bilde eines Granuloma anulare, Erythema nodosum. Tuberös. Als Toxikoderma.	2	9	11
Folliculär: Unter dem Bilde einer Acne.	53	15	68

Tabelle 5.

Liste der Mittel:	Männer	Frauen
Aspirin	4	1
Eumed	20	21
Pyramidon	3	11
Antipyrin	41	29
Neuramag	6	2
Veramon	4	5
Gelonida	—	3
Phenacetin-Tabl.	—	1
Dormalgin	—	1
Artamin	1	—
Kopfschmerzmittel	1	—
Quadronal	1	—
Togal	—	1
Koffinal	—	1
Na. salicylicum	—	1
Spalttabletten	—	1
Luminal	5	5
Bromural		1
Phanodorm	—	1
Brosedan u. Phanodorm	—	1
Noktal		2
Bromnal		1
Adalin	2	
Compral		1
Transpulmin	1	
Germanin	1	
Tct. Opii	1	
Morphin	1	
Kokain	1	
Codein	1	
Solganal	2	2
Silber	1	
Quecksilber	4	1
Blei	1	
Arsen	4	
Wismuth	2	
Kieselsäure	1	
Chlor	1	2
Brom	13	10

	Männer	Frauen
Jod	47	14
Jodipin	1	
Jodoform		1
Sublimat		1
Esjodin	1	
Salvarsan	25	6
Spirocid	1	2
Chologentabletten	1	
Rhodapurin	1	
Theobromin		1
Mixt. solvens u. Digitalis		1
Atropin u. Digitalis		1
Traubenzuck. u. Reflexan	1	
Gonosan	1	
Vitamin B_1	1	
Uricedin		1
Insulin u. Traubenzucker	1	
Fermocyltabletten		1
Pro ossa	1	
Aufbausalze	1	
Rotlaufserum		1
Vaccination		1
Tetanusserum	1	
Friedmannspritze		1
Progynon		1
Scherings Mineraltabl.		1
Abführmittel		3
Rhabarberwürfel	1	
Normacol		1
Gesundheitstee	1	
Entfettungstee		1
Homoiopath. Mittel	2	
Isaminblau	1	
Ursolfarbstoffe	1	
Iktrophan		1
Vogeletten		1
Praefusin		1
Ohne Angaben	160	173
Gesamtzahl:	374	320

Zusammenfassung.

1. Die arzneitoxischen Exantheme sind in den letzten beiden Jahren sowohl unter Berücksichtigung der Gesamtfrequenz der Poliklinik als auch absolut häufiger beobachtet worden.

2. Von arzneitoxischen Exanthemen sind besonders die mittleren Lebensalter zwischen 20 und 50 Jahren betroffen worden. In diesem Verhalten bestehen zwischen den beiden Geschlechtern keine wesentlichen Unterschiede.

3. Die Jahreszeit und der jahreszeitliche Wechsel hat auf das Auftreten von arzneitoxischen Exanthemen keinen bedeutenden Einfluß. Auch wenn man Arzneimittel herausgreift, die jahreszeitlich eine erhöhte therapeutische Verwendung finden, kann man keine jahreszeitliche Häufung der durch dieselben Mittel verursachten arzneitoxischen Exantheme beobachten.

4. In der umfangreichen Tabelle der Arzneimittel fallen einige durch ihre Häufigkeit auf. Das sind Mittel, die Antipyrin, Phenacetin, Pyramidon oder den Pyrazolonring enthalten, die Halogene Brom und Jod und das Salvarsan.

5. Das Erscheinungsbild der arzneitoxischen Exantheme ist polymorph. Die arzneitoxischen Exantheme treten häufig unter Bildern auf, die man geneigt sein könnte ohne Kenntnis der Anamnese, als Krankheiten sui generis aufzufassen.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Frieboes und Herrn Oberarzt Dr. Berggreen für die Ueberlassung und die Anregungen bei der Bearbeitung des Themas danken.

Literaturverzeichnis.

1. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Bd. IV 2 (1933) Toxikodermien R. L. Mayer u. L. Kleeberg.
2. *W. Frieboes:* Atlas der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Zugl. ein Lehrbuch.
3. *Arzt-Ziehler:* Haut- u. Geschlechstkrankheiten.
4. *Ascher:* Virchows Archiv 1907 S. 187 n. Vorl. über ausgewählte Kapitel der soz. Hygiene. Verh. a. d. Ges. der Med Verw. Bd. 12. 1921.
5. *E. Hanhart:* Ueber Vererbung von Anlagen zu Idiosynkrasien. Verh. d. dtsch. Ges. Innerer Med. 1934 (91—98).
6. *F. Marquardt:* Ueberempfindlichkeitserkrankungen der Haut u. ihre Beziehungen zum vegetativen Nervensystem. Derm. Wochenschrift 1935.
7. *Joseph Send:* Durch Muttermilch übertragene Arzneiexantheme beim Säugling. Inaug. Diss. Bonn 1919.
8. *Keller:* Beitrag zu den Beziehungen von Asthma u. Ekzem. Arch. für Derm. u. Gyph. *148* 82 (1924).
9. *W. Berger:* Die Hautidiosynkrasie bei Asthmatikern u. Nichtasthmatikern. Verh. des. 40. Kongr. d. Ges. f. Inn. Med. Wiesbaden 1928.
10. *R. Rößle in Aschoff:* Path. Anatomie I. Band Jena 1936.
11. *Milian:* Pathog. der Arzneiexantheme. Z. H. *21* 803 (1927).
12. *Seifert:* Die Nebenwirkungen moderner Arzneimittel. Leipzig 1923.
13. *Klausner E.:* Dermat. Wochenschrift *63* p. 803—809. 1926.
14. *Jadassohn:* Zentrbl. Hautkrankh. 1924 u. 1925.
15. *H. Köbner:* Ueber Arzneiexantheme insbes. über Chininexantheme. Bln. med. Wochenschr. 1877 p. 325.
16. *Apolant:* Ueber Arzneiexantheme (Morphium). Bln. Klin. Wochenschrift.
17. *Caspary:* Lehre von den Arzneiausschlägen. Arch. f. Derm. u. Gyph. XXVI. I p. 11.
18. *Jadassohn:* Zur Kasuistik der Arzneischädigungen bes. über extrakutane fixe Nebenwirkungen. Med. Klinik 1925.
19. *Hansen:* Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie. Neue deutsche Klinik 1928.
20. *Jadassohn:* Schles. dermat. Gesellsch. 2. II. 1926 C.
21. *Adelsberger:* Ueber verschiedene Formen der Idiosynkrasie. Med. Klinik 1924 Nr. 45.
22. *Gaus:* D. med. Wochenschrift. 1916 Nr. 23.
23. Mraceks Handbuch. Wien 1902 S. 647.
24. *Doerr:* Die Idiosynkrasien. Handb. d. Inn. Med. B. 4 S. 448 1926.

25. *v' Bethe, Bergmann* u a.: Handbuch der norm. u. path. Physiol. B. 15 1929.
26. *Frei:* Derm. Wochenschrift B. 76 p. 252.
28. *Denk:* Wien. med. Wochenschrift 1880 Nr. 34.
29. *Mayer* u. *Salzberger:* Zur Frage der jahreszeitlichen Schwankungen der Krankheiten. Arch. f. Derm. 163 (245—262) 1931.
30. *W. Pagel:* Zur Morph. der Ueberempfindlichkeits- u. Immunitätserscheinungen. Z. f. exp. Mediz. 77 (396—409).
31. *Selter:* Hautüberempfindlichkeit im Säuglings- u, Kleinkinderalter. Z. f. Imm. Forschung. 69 (517—535).
32. *Urbach:* Nachw. der epith. Ueberempfindlichkeit eines fixen Antipyrinexanthems. Ztbl. f. Hautkr. 39. p. 37.
33. *Rudder:* Wetter u. Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. Zbl. f. Hautkr. 40 760.
34. *Jahnke, K.:* Die medik. Exantheme unter spez. Berücksichtigung ihrer Symptome im Cavum oris. Inaug. Diss. München 1933.
35. *E. Keil:* Die fixen Arzneiexantheme. Inaug. Diss. Heidelberg 1927.
36. *H. Heuer:* Ein ungewöhnlicher Fall von Chininexanthem. Inaug. Diss. Göttingen 1930.
37. *H. Heckel:* Hautüberempfindlichkeit gegen Transpulmin. Inaug. Diss. Erlangen 1934.
38. *W. Möller:* Zur Statistik der Arzneiexantheme. Inaug. Diss. München 1931.
39. *Schnizlein:* Ueber einen Fall von Exanthem nach Germanin u. über Germaninschäden im Allgemeinen. Inaug. Diss. Erlangen 1934.
40. *Naegeli:* Wesen u. Anteil der Disposition bei der Entstehung von Hautkrankheiten. Zbl. f. Hautkrh. *41.* S. 438.
41. *Rosenbaum:* Zum Gedächtnis der Haut. Zbl. f. Hautkr. 36 S. 705.
42. *H. Kämmerer:* Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen. München 1934.
43. *Gottron:* Ausgewählte Kapitel zur Frage von Konstitution u. Hauterkrankungen. 1934.
44. *Doerr* in Kolle u. *Wassermann:* Handbuch der path. Mikroorganismen. Erg. d. Hygiene, Immunitätsforschung u. exp. Therapie. B. 2.
45. *Touton.* Zitiert nach E. Keil.

Lebenslauf.

Am 9. Juli 1912 wurde ich als Sohn des verstorbenen Kaufmannes Peter Koehler in Hindenburg-Oberschlesien geboren. Nachdem ich meine Reifeprüfung am Staatlichen Königin-Luise-Gymnasium zu Hindenburg bestanden hatte, begann ich mit dem Studium der Medizin. Ich studierte in Rostock, Breslau und Berlin. In Berlin bestand ich am 28. Januar 1936 die medizinische Staatsprüfung. Während des Praktischen Jahres war ich erst an der Universitäts-Hautklinik uu. Poliklinik der Charité und später am Auguste-Viktoria-Krankenhaus tätig. Am 11. Februar 1937 erhielt ich meine Bestallung als Arzt. Nach vorübergehender Beschäftigung als Volontärarzt am Auguste-Viktoria-Krankenhaus in Hindenburg bin ich jetzt als Assistenzarzt am Krankenhaus in Birkenwerder bei Berlin angestellt.